

소아살모넬라장염에서 C-Reactive Protein 농도의 유용성

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실
서 정 완

= Abstract =

The Clinical Usefulness of C-reactive Protein Levels in Rotaviral and Salmonella Gastroenteritis in Childhood

Jeong Wan Seo

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : This study was performed to evaluate the usefulness of quantitative measurement of C-reactive protein(C-RP) and ESR in the differentiation between Rotaviral and Salmonella gastroenteritis in children.

Methods : On admission quantitative C-RP measurement by nephelometry, stool culture for salmonella and shigella, stool latex agglutination test for rotavirus(slidex rota-kit 2), stool occult blood, stool WBC and CBC with ESR were performed.

Results : Of sixty seven children, 40(59.7%) children had Rotaviral gastroenteritis, and 27(40.3 %) had Salmonella gastroenteritis. The C-RP levels and ESR of the patients with Salmonella gastroenteritis differed significantly from the Rotaviral gastroenteritis. At the level of 0.8 mg/dL, C-RP gave the best balance of sensitivity(84.6%) and specificity(87.5%).

Conclusion : The quantitative measurement of C-RP levels may be a useful tool for predicting Salmonella gastroenteritis in children.

KEY WORDS : C-Reactive protein · Rotavirus · Salmonella gastroenteritis · Children.

서 론

소아에서 급성장염은 상기도 감염 다음으로 흔한 질병으로 영유아설사의 주된 원인이다¹⁾²⁾. 급성 장염의 원인은 세균, 바이러스, 기생충 등이며 이 중 로타바이러스는 늦가을에 전국적으로 유행하며, 살모넬라장염과 함께 임상에서 흔히 접하게 된다¹⁾²⁾³⁾. 급성 복통과 구토로 시작하여 발열과 설사를 주소로 내원한 환자에서 세균성 장염을 조

기에 발견하는 것은 중요하다. 살모넬라장염에서 신생아, 면역억제, 면역결핍이 있는 환아에는 적절한 항생제를 투여하여야 하며, 가족 및 원내전파가 있을 수 있으므로, 위생과 전파차단에 유의하여야 한다⁴⁾. 임상적으로 점액성 혈변을 보이는 경우 세균성 장염이 의심되지만 발열과 수양성 설사로 발현되는 수도 흔히 있으며, 대변내 백혈구, 잠혈반응은 위음성을 보이는 경우도 있다⁵⁾⁶⁾.

이에 본 저자는 소아에서 전신적인 세균감염과 바이러스감염을 초기에 감별하는 지표로 사용되고 있는 혈청

C-Reactive protein(C-RP ; C반응성단백)농도를 정량분석하여 비교적 흔한 살모넬라장염과 로타바이러스 장염에서 세균배양이 나오기 전에 쉽게 구분하는 지표로 이용할 수 있는지 연구하였다.

연구대상 및 방법

1993년 10월에서 1996년 10월까지 장염으로 이대목동병원에 입원하여 살모넬라장염과 로타바이러스장염으로 진단된 환자 67명을 대상으로 하였다.

환아들은 CBC, ESR, 혈청 생화학검사 등 기초검사 이외에 대변의 배양검사, 로타바이러스(Slidex Rota-Kit 2, bioMerieux Vitek Inc), 대변내 백혈구와 잠혈 검사를 시행하였다.

적혈구 침강속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 자동화된 Westergren방법으로 측정하였고, 대변은 Mckoncky 배지, 증균배지, Salmonella-Shigella배지에 배양하였다. C-reactive protein은 Beckman immunochemistry systems(Beckman Instruments Inc., Galway, Ireland)을 이용하여 rate nephelometry로 입원시 정량분석하였으며, 최저 측정치는 0.4mg/dL이었다. 입원시 환아들은 대변횟수, 구토, 발열, 복통, 동반질환에 대하여 문진하였으며 입원까지 구토, 설사 등의 증상이 있었던 기간을 입원까지의 기간으로 하였다. 만성설사, 우유단백알레르기, 그 외 만성질환이 동반된 환아들은 제외하였다.

비타이포이드성 살모넬라균이 배양된 살모넬라장염과 대변 로타바이러스가 양성으로 나온 로타바이러스장염 환자군에서 C-RP의 진단적 중요성을 평가하기 위하여 0.5, 0.6, 0.7, 0.8mg/dL을 cut-off치로 하여서 통계처리하였다. 통계는 SAS통계프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 임상적 특징

장염으로 입원한 환자 67명중 로타바이러스 장염군은 40명, 살모넬라 장염군 27명이었다 이들의 평균 연령은 로타바이러스장염군 15.1±7.8개월, 살모넬라장염군은 33.4±28.7개월로, 로타바이러스장염군의 평균연령이 유의하게 어렸다(P<0.01). 입원기간은 로타바이러스장염군 4.5±2.7일, 살모넬라장염군 6.3±3.1일로, 살모넬라장염군에서 길었으나 유의한 차이는 없었다(P>0.05). 증상 발현후 입원까지의 기간도 로타바이러스 장염군 2.9±1.6일, 살모넬라장염군 3.0±2.7일로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 입원당시의 체온, 구토횟수, 대변 횟수도 두 군간의 유의한 차이가 없었다(P>0.05, Table 1).

2. 검사소견

탈수상태를 반영하는 입원시 소변의 비중은 로타바이러스장염군 1.017±0.098, 살모넬라장염군 1.012±0.061으로 로타바이러스장염군에서 다소 유의하게 높았다(P<0.05). 간기능수치 중 AST(aspartate aminotransferase)는 로타바이러스장염군 52.1±44.5U/L, 살모넬라장염군 38.9±13.1U/L, ALT(alanine aminotransferase)는 로타바이러스 장염군 43.7±79.2U/L, 살모넬라장염군 24.3±11.0U/L으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

대변내 잠혈반응은 로타바이러스장염군에서는 검출된 예가 없었으나, 살모넬라장염군에서는 14례(51.8%)에서 유의하게 검출되었다(P<0.01). 대변도말검사에서 백혈구는 로타바이러스장염군에서는 검출되지 않았으나 살모넬라장염군에서는 19례(70.4%)에서 유의하게 검출

Table 1. Clinical characteristics

	Rotaviral GE M±SD(range)	Salmonella GE M±SD(range)	P value
Number of patients	40	27	
Age(months)	15.1±7.8(2.5 - 96)	33.4±28.7(3 - 125)	P<0.01
Duration of admission(days)	4.5±2.7(1 - 15)	6.3± 3.1(2 - 14)	P>0.05
Duration of illness before admission	2.9±1.6(1 - 7)	3.0± 2.7(1 - 15)	P>0.05
Body temperature at admission	37.2±0.7(36 - 39)	37.3± 1.0(36 - 39)	P>0.05
Number of stools during illness	3.3±1.9(1 - 8)	6.9±13.9(0 - 20)	P>0.05
Vomiting(number)	1.6±1.3(0 - 6)	2.1± 3.6(0 - 10)	P>0.05

M±SD : Mean±Standard Deviation

GE : Gastroenteritis

Table 2. Laboratory findings

	Rotaviral GE M±SD(range)	Salmonella GE M±SD(range)	P value
Urine specific gravity	1.017±0.098(1.005 - 1.030)	1.012±0.061(1.005 - 1.025)	P<0.05
AST(U/L)	52.1±44.5(3 - 280)	38.9±13.1(4 - 64)	P>0.05
ALT(U/L)	43.7±79.2(14 - 486)	24.3±11.0(11 - 54)	P>0.05
Occult blood in the stools(No. %)	0(0)	14(51.8%)	P<0.01
Leukocyte in the stools(No. %)	0(0)	19(70.4%)	P<0.01
Presence of associated symptoms(No. %)	19(47.5%)	7(25.9%)	P<0.05

AST : aspartate aminotransferase

ALT : alanine aminotransferase

되었다(P<0.01). 상기도감염, 세균성감염, 열성경련 등의 동반질환이 있었던 증례는 로타바이러스장염군 19례(47.5%), 살모넬라장염군 7례(25.9%)로 로타바이러스장염군에서 열성경련이나 상기도감염 등의 동반증상이 유의하게 많았다(P<0.05, Table 2).

대변에서 배양된 살모넬라균은 D군 15례(55.6%), B군 11례(40.7%), C군 1례(3.7%)의 순이었다.

3. 급성상 반응물질(Acute phase reactants)

적혈구 침강속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 로타바이러스장염군 6.2±7.7mm/h에 비해 살모넬라장염군에서 16.1±15.3mm/h로 유의하게 높았다(P<0.01).

C-RP는 로타바이러스장염군 0.7±0.6mg/dL로 살모넬라장염군 5.2±5.1mg/dL에 비해 유의하게 낮았다(P<0.01). 혈액내 백혈구수는 로타바이러스장염군에서 10.1±5.5(×10⁹/L)로 살모넬라장염군 12.8±7.7(×10⁹/L)과 비교하여 유의한 차이가 없었다(P>0.05, Table 3).

Table 3. Comparison of acute phase reactants between Salmonella and Rotaviral gastroenteritis

	Rotaviral GE M±SD(range)	Salmonella GE M±SD(range)	P value
ESR(mm/h)	6.2±7.7 (1 - 40)	16.1±15.3 (1 - 55)	P<0.01
C-RP(mg/dL)	0.7±0.6 (0.4 - 4.7)	5.2±5.1 (0.4 - 20.6)	P<0.01
Blood leukocyte (×10 ⁹ /L)	10.1±5.5 (2.7 - 30.2)	12.8±7.7 (4.5 - 34.1)	P>0.05

Table 4. Sensitivity & specificity in relation to ESR predicting Salmonella gastroenteritis

ESR	≥15mm/h	≥21mm/h
Sensitivity(%)	89.5%	97.4%
Specificity(%)	37.5%	25.0%

살모넬라장염에서 ESR≥15mm/h를 cut-off치로 하였을 때 민감도 89.5%, 특이도 37.5%, ESR≥21mm/h에서 민감도 97.4%, 특이도 25.0%이었다(Table 4).

살모넬라장염에서 C-RP≥0.5mg/dL을 cut-off치로 하였을 때 민감도 88.5%, 특이도 66.7%, C-RP≥0.6mg/dL에서 민감도 84.6%, 특이도 70.8%, C-RP≥0.7mg/dL에서 민감도 84.6%, 특이도 79.2%, C-RP≥0.8mg/dL에서 민감도 84.6%, 특이도 87.5%이었다. 민감도는 C-RP≥0.5mg/dL에서 88.5%로 가장 높았으며 C-RP≥0.6mg/dL 이후에는 84.6%로 일정하였다. 특이도는 C-RP≥0.8mg/dL에서 87.5%로 가장 높았다. Cut-off 치료 민감도와 특이도를 같이 고려할 때 C-RP≥0.8mg/dL가 가장 적당하였다(Table 5).

4. 동반증상

동반증상이 있었던 증례는 로타바이러스장염군이 19례(47.5%), 살모넬라장염군 7례(25.9%)로 로타바이러스장염군에서 동반증상이 유의하게 많았다(p<0.05).

Table 5. Sensitivity & specificity in relation to the C-RP concentration at four cut off levels predicting Salmonella gastroenteritis

	C-RP(mg/dL) Levels			
	≥0.5	≥0.6	≥0.7	≥0.8
Sensitivity(%)	88.5	84.6	84.6	84.6
Specificity(%)	66.7	70.8	79.2	87.5

Table 6. Associated symptoms or diseases

	Rotaviral GE No.(%)	Salmonella GE No.(%)
None	21(52.5)	20(74.1)
Hyponatremia	1(2.5)	2(7.4)
Respiratory disease	9(22.5)	3(11.1)
Bacterial infection	6(15.0)	2(7.4)
etcetera	3(7.5)	0(0)
Total	40(100)	27(100)

동반증상은 저나트륨혈증 1명(2.5%), 호흡기증상 9명(22.5%), 세균성 감염 6명(15.0%), 그의 열성경련 등이 3명(7.5%)에서 있었으며 살모넬라장염군에서는 저나트륨혈증 2명(7.4%), 호흡기증상 3명(11.1%), 세균성감염 2명(7.4%) 등이었다(Table 6).

고 찰

살모넬라장염은 따뜻한 계절에 발생하지만, 산발적으로 발생하기도 한다. 주로 닭고기, 돼지고기, 소고기의 육류와 난황에 의해서 전파되며 증상은 심한 복통, 구토로 시작되어 수양성 또는 이질양의 점혈변을 보이는 설사가 발현된다. 발열이 70%에서 동반되며 대변은 대부분 혈변이 아니며 잠혈반응이나 대변내 백혈구가 양성으로 나온다. 급성기 이후에 약 5주동안 대변으로 살모넬라균이 배설되므로 철저한 손 씻기, 65℃에서 12분이상 조리하기 등 각별히 위생에 주의하여야 한다⁴⁾. 항생제투여는 이환기간을 단축시키지 못하며 만성보균자로 이행하기 쉽게 하므로, 3개월 이전의 어린 영아나, 심한 환자, 면역이 억제된 환자, 염증성 장질환, 영양실조 환자에 한하여 10~14일간 투여하도록 한다⁴⁾. 반면 로타바이러스장염은 3개월에서 2세사이에 가장 흔하며 늦가을에 시작하여 추운 계절에 구토와 발열로 시작하여 5~7일간 지속되는 수양성 설사로 발현하여 저절로 호전되며 호흡기증상, AST/ALT상승이 흔히 동반된다¹⁾²⁾³⁾. 2세 이후에는 대부분 항체가 있어 경하게 앓게 되는데 본 연구에서도 로타바이러스장염군에서 평균연령이 낮았으며 호흡기증상이 동반되는 증례가 많았다.

탈수, 구토, 발열과 설사가 심한 장염환아에서 세균성장염의 감별진단은 감염의 전파차단, 항생제투여의 결정 및 전파예방에 중요하지만 임상증상이나 탈수의 정도로 감별하기는 어려우며 세균성장염에서 흔히 동반되는 대변내 백혈구나 잠혈은 검체에 따라 위음성이 있어 전적으로 신뢰할 수 없다. 살모넬라균에 감염되면 가족내 감염의 가능성이 60%⁴⁾에 달하므로 살모넬라감염이 많은 우리나라에서는 이환된 초기에 구분하여 더 이상 전파되지 않게 하여야 한다. 본 연구에서도 대변내 백혈구와 잠혈은 로타바이러스성 장염에서는 검출되지 않았으며, 살모넬라 장염에서도 대변내 백혈구 양성율(70.4%), 잠혈반응 양성율(51.8%)로 검출되지 않은 경우도 많았다.

세균감염은 발열, 백혈구 증가 등의 전신반응을 일으키

며 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-reactive protein(C-RP), 백혈구증가 등이 심한 세균성감염과 바이러스성 또는 비감염성 질환을 감별하는 데 임상적으로 쓰이고 있다⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. 본 연구에서 혈액백혈구수는 살모넬라장염과 로타바이러스장염에서 유의한 차이가 없었으며, 이는 혈액백혈구증가나 대상형 중성구(band neutrophil)의 증가는 소아장염에서 뚜렷하지 않아 세균성장염의 감별진단에 유용하지 않다고 한 다른 보고와 일치하였다¹⁴⁾¹⁵⁾.

본 연구에서 C-RP와 ESR은 살모넬라장염군에서 로타바이러스장염군에 비해 유의하게 높았다.

적혈구 침강속도(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 로타바이러스장염군 6.2±7.7mm/h에 비해 살모넬라장염군에서 16.1±15.3mm/h로 유의하게 높았으나 살모넬라장염에서도 정상범위(남자 20mm/h이하, 여자 15mm/h이하)에서 크게 벗어나지 않았으며, 민감도와 특이도도 ESR≥15mm/h에서 민감도 89.5%, 특이도 37.5%, ESR≥21mm/h에서 민감도 97.4%, 특이도 25.0%로 민감도는 높았으나 특이도가 낮아, 감별진단에 유용하지 않다고 한 다른 보고와 일치하였다¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾. 또한 ESR은 Hematocrit치, 혈장 단백질 조성, 적혈구와 혈장의 비중 차이 등 많은 인자에 의해 측정치가 좌우되므로 탈수가 흔히 동반되는 장염에서 Hematocrit치에 따라 변화가 있기 쉽다¹²⁾.

C-RP는 대식세포(macrophage)에 의해 자극되고 cytokines에 의해 증가되는 급성상반응단백으로 염증성 질환 또는 체내 조직의 괴사와 같은 질환에서 현저하게 증가하며 정상인의 혈중에도 미량이지만 존재한다¹²⁾¹⁶⁾. C-RP는 생체에 이상이 생긴 경우 6~24시간 이내의 짧은 시간에 증가하는 동시에 병변 회복시에도 24시간 이내로 빨리 감소하고 소실하므로, C-RP측정은 염증성 또는 조직 붕괴성 질환의 존재여부와 중증도 판정, 경과 관찰 및 예후 판정에 대단히 유용하다¹²⁾. 세균성감염증은 거의 모든 증례가 양성을 보이거나 바이러스성 감염증에서는 양성률이 낮으며 혹 양성을 보여도 그 정도는 약하다.

이러한 C-RP의 특성을 이용하여 임상에서 흔한 세균성장염인 살모넬라장염에서 민감도와 특이도를 연구한 결과 민감도는 C-RP≥0.5mg/dL에서 88.5%로 가장 높았으며 C-RP≥0.6mg/dL-0.8mg/dL에서 84.6%로 일정하였다. 특이도는 C-RP≥0.8mg/dL에서 87.5%로

가장 높았다. 살모넬라장염에서 민감도와 특이도를 같이 고려할 때 cut-off치로 C-RP \geq 0.8mg/dL가 가장 적당하였다. 세균성 감염의 cut-off치는 다양하게 보고되고 있으나, 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염에서는 2mg/dL를 넘기도 한다¹²⁾. Borgnolo등¹⁷⁾은 세균성 장염과 바이러스성 장염을 감별진단하기에 적당한 cut-off치로 민감도(77%)와 특이도(89%)를 나타낸 C-RP \geq 1.2mg/dL로, *Aeromonas hydrophila*와 *Plesiomonas shigelloides*와 같은 흔하지 않는 원인균까지 고려한다면 세균성 장염은 대부분 C-RP농도 3.5mg/dL이상이라고 하였다. 본 연구에서는 살모넬라장염에만 적용하였으나 Borgnolo등은 *Yersinia*와 *Campylobacter jejuni*에 의한 세균성 장염까지 포함하여 높았을 것으로 생각된다¹⁷⁾¹⁸⁾.

간에서 만들어 내는 급성기에 반응하는 여러 혈장단백(acute phase reactants)의 일종인 C-RP의 정량분석은 세균배양검사에 비하여 빠르고 간편하여, 배양결과가 나오기 전에 세균성 감염의 진단에 도움이 되며, C-RP가 장관의 고유층이나 림프관을 침범하지 않는 비타이포이드성 살모넬라장염의 조기진단에도 유용하였다. 앞으로 현재 많은 병원에서 시행하지 않고 있는 *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitis*, *Adenovirus* 등 광범위한 원인균 검사와 함께 세균성장염에서의 ESR 뿐만 아니라 C-RP정량분석의 유용성이 더 연구되어야 할 것이다.

요 약

1993년 10월에서 1996년 10월까지 장염으로 이대목동병원에 입원하여 살모넬라장염과 로타바이러스장염으로 진단된 환자 67명을 대상으로 임상증상과 C-Reactive protein, ESR, 혈액백혈구수 등을 비교분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 장염으로 입원한 환자 67명 중 로타바이러스 장염군은 40명, 살모넬라 장염군 27명이었다. 로타바이러스 장염군의 평균연령이 유의하게 어렸다. 입원기간, 증상 발현 후 입원까지의 기간, 입원당시의 체온, 구토횟수, 대변횟수도 두 군간의 유의한 차이가 없었다.

2) 탈수상태를 반영하는 입원시 소변의 비중은 로타바이러스장염군에서 유의하게 다소 높았다. 간기능수치는 두군간에 유의한 차이가 없었다.

3) 살모넬라장염군에서도 대변내 잠혈반응은 14례(51.8%), 대변도말검사에서 백혈구는 19례(70.4%)에서만 검출되어 살모넬라장염과 로타바이러스장염을 감별하기 어려웠다. 상기도감염, 세균성감염, 열성경련 등의 동반질환이 있었던 증례는 로타바이러스장염군 19례(47.5%), 살모넬라장염군 7례(25.9%)로 로타바이러스장염군에서 동반증상이 유의하게 많았다.

4) 급성상 반응물질인 적혈구 침강속도(ESR), C-RP(C-reactive protein)의 평균치는 살모넬라장염군에서 유의하게 높았다. ESR은 민감도에 비해 특이도가 지나치게 낮아 유용하지 않았다.

살모넬라장염에서 민감도는 C-RP \geq 0.5mg/dL에서 88.5%, 특이도는 C-RP \geq 0.8mg/dL에서 87.5%가 가장 높았다. C-RP \geq 0.8mg/dL에서 민감도 84.6% 특이도 87.5%이었다. 살모넬라장염에서 민감도와 특이도를 같이 고려할 때 cut-off치로 C-RP \geq 0.8 mg/dL가 가장 적당하였다.

C-RP의 정량분석은 살모넬라장염을 조기에 진단하는데 유용하였다.

References

- 1) 홍창의편 : 소아과학, 서울, 대한교과서주식회사, 1992 : p620-627
- 2) Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM : *Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. WB saunders 1996 : p914-916*
- 3) Maki M : *A prospective clinical study of rotavirus diarrhea in young children. Acta Paediatr Scand 1981 ; 70 : 107-113*
- 4) Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM : *Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. WB saunders 1996 : p784-787*
- 5) Huicho L, Sanchez D, Contreras M, Paredes M, Murga H, Chinchay L, et al : *Occult blood and fecal leukocytes as screening tests in childhood infectious diarrhea : An old problem revisited. Pediatr Infect Dis 1993 ; 12 : 474-447*
- 6) Paccagnini S, Ceriani R, Galli L, Principi N, Fontana M, Zuin G, et al : *Occult blood and faecal leukocyte tests in acute infectious diarrhea in children. Lancet 1987 ; I : 442*
- 7) Stuart J, Whicher JT : *Test for detecting and mon-*

- itoring the acute phase response. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 115-117
- 8) Sabel KG, Hanson LA : *The clinical usefulness of C-reactive protein(C-RP) determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. Acta Paediatr Scand* 1974 ; 63 : 381-386
 - 9) Peltola H : *C-reactive protein in rapid differentiation of acute epiglottitis from spasmodic croup and acute laryngotracheitis : A preliminary report. J Pediatr* 1983 ; 102 : 713-715
 - 10) Putto A, Ruuskanen O, Meumar O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al : *C-reactive protein in the evaluation of febrile illness. Arch Dis Child* 1986 ; 61 : 24-29
 - 11) Bennish M, Beem MO, Ormiste V : *C-reactive protein and zeta sedimentation ratio as indicators of bacteremia in pediatric patients. J Pediatr* 1984 ; 104 : 729-732
 - 12) 이귀녕 · 이종순 : *임상병리파일 제2판*, 서울, 의학문화사, 1994 ; p178-180
 - 13) Buess T, Ludwig C : *Diagnostic value of C-Reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation rate as routine admission diagnostic test. J Suisse de Med* 1995 ; 4 : 120-124
 - 14) Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Chanock RM, Kapikian AZ, et al : *Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. J Pediatr* 1977 ; 91 : 188-193
 - 15) Shepherd RW, Turslow S, Walker-Smit JA, Bird R, Cutting W, Daruell R, et al : *Infantile gastroenteritis : A clinical study of reovirus-like agent infection. Lancet* 1975 ; II : 1082-1084
 - 16) Andus T, Bauer J, Gerok K : *Effects of cytokines on the liver. Hepatology* 1991 ; 13 : 364-375
 - 17) Borgnolo G, Barbone F, Guidobaldi G and Olivo G : *C-Reactive protein in viral and bacterial gastroenteritis in childhood. Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 670-674
 - 18) Holmberg SD, Farmer JJ : *Aeromonas hydrophila and Plesyomons shigelloides as causes of intestinal infections. Rev Infect Dis* 1984 ; 6 : 633-639